

# HUMANS 2.0

## ESCRIVINT EL FUTUR DE L'EVOLUCIÓ HUMANA

GEMMA MARFANY

Podrem els humans dirigir l'evolució futura de la nostra espècie? Basant-nos en els coneixements actuals en genètica, es pot inferir i extrapolar què pot passar en un futur més proper. Al cap i a la fi, si cal predir el futur, cal comprendre les bases del nostre present. Per respondre la pregunta inicial, presentaré breument què sabem sobre el nostre genoma i si tenim prou dades per inferir com som (el que s'anomena correlació genotip-fenotip), per passar a presentar els avenços tecnològics actuals i el seu impacte potencial en la nostra evolució.

**Paraules clau:** seqüenciació del genoma, edició genètica, modificació genètica humana, determinisme genètic, bioètica.

### ■ SABEM PER QUÈ SOM COM SOM?

#### *El nostre genoma*

Quan estudies les bases genètiques i moleculars del fenotip humà, com ara les causes de les malalties rares (minoritàries), t'endinses tant en l'herència mendeliana com en la genètica de malalties i altres trets més complexos, com ara el comportament. Gràcies a la seqüenciació massiva i a l'abaratiment dels seus costos, podem ara seqüenciar fàcilment el nostre genoma. Com que en seqüenciar un genoma, el nombre de variants genètiques que s'identifiquen respecte al que està considerat com el genoma de referència és molt alt, de quatre a cinc milions (The 1000 Genomes Project Consortium, 2015), i normalment l'objectiu és identificar quina és la causa genètica d'una malaltia en un pacient, en lloc de seqüenciar el genoma sencer ens decanem per seqüenciar l'exoma: és a dir, ens centrem en les regions codificants per a proteïnes o per a ARN, on podem inferir més fàcilment quin serà l'efecte biològic de les variants identificades. Tot i simplificar l'anàlisi, la interpretació de l'exoma no és directa, ja que s'identifiquen de mitjana entre 20.000 i 30.000 variants respecte a l'exoma humà de referència. Aquestes variants expliquen en bona mesura la nostra diversitat, i fa una mica de vertigen si ho volem interpretar tot

(perquè en sabem encara ben poc), per això ens centrem en malalties concretes o en regions específiques del genoma.

#### *Els trets i les malalties mendelianes*

Des que l'humà és humà, se sent fascinat per comprendre per què els descendents s'assemblen als seus progenitors. També des de ben antic els humans sabem com encreuar plantes i animals, però les lleis que hi ha darrere dels resultats dels encreuaments eren hermètiques fins

que al segle XIX un monjo, Gregor Mendel, per tal d'entendre com es transmetien determinades característiques en la pesolera, va analitzar les dades estadísticament. Les lleis de Mendel són atractives i satisfactòries des del punt de vista intel·lectual, però poques de les característiques dels organismes segueixen patrons d'herència purament mendelians. Sabem que

existeixen fenòmens genètics i factors ambientals (com veurem més endavant) que no sempre permeten fer inferències directes, i això demostra que la correlació genotip-fenotip —és a dir, que a partir de la seqüència del gen (genotip) es pugui inferir directament la característica que determina (fenotip)— no és fàcil ni senzilla.

Moltes de les nostres característiques s'expliquen per l'efecte de més d'un gen, és a dir, necessitem més d'una instrucció genètica per a fer determinades fun-

**«GRÀCIES A LA  
SEQÜENCIACIÓ MASSIVA  
I L'ABARATIMENT DE COSTOS  
PODEM ARA SEQÜENCIAR  
FÀCILMENT EL NOSTRE  
GENOMA»**

«EL NOSTRE GENOMA  
ACTUAL ÉS UN MIRALL  
DEL NOSTRE PASSAT, PERÒ  
MOLTES D'AQUESTES  
MUTACIONS JA NO SÓN  
NECESSÀRIES AVUI DIA»

Molts cops parlem de variants de susceptibilitat o predisposició genètica per a explicar el risc més gran d'algunes persones a patir certes malalties. Una mateixa malaltia pot tenir un component fortament mendelià, que explica una petita part dels casos, i també estar associada a moltes variants, més freqüents en la població, que incrementen el risc juntament amb certs estímuls ambientals, com ara succeeix amb la hipertensió arterial, l'osteoporosi, la hipercolesterolèmia, la malaltia de Parkinson o l'Alzheimer. Quan es conjuguen factors genètics i ambientals, no sempre en sabem desentrellar les seves relacions exactes.

Gràcies a la seqüenciació de molts genomes humans, ara sabem que bona part de la nostra diversitat rau en la dosi. Moltes regions cromosòmiques que comprenen un o pocs gens es poden presentar duplicades dins del mateix cromosoma, de manera que hi ha persones amb un nombre més o menys



<sup>1</sup> <http://www.dbgen.org>; <https://sph.uth.edu/retnet/>



De mitjana, s'identifiquen entre 20.000 i 30.000 variants respecte a l'exoma humà de referència. Aquestes variants expliquen en bona mesura la nostra diversitat.

gran de còpies d'alguns gens i, conseqüentment, les proteïnes que codifiquen poden ser més o menys abundants. Es creu que la variació en el nombre de còpies (en anglès *copy number variants* o CNV) és una de les raons genètiques importants en la diversitat d'alguns trets cognitius i de comportament i, per exemple, s'han associat a retard mental, malalties de l'espectre autista, susceptibilitat genètica a trastorns mentals, i a la resposta a medicaments psicòtrops o d'acció sobre el sistema nerviós central.

Les sorpreses en genètica humana no acaben aquí, ja que també hi ha un alt percentatge de malalties relacionades amb les habilitats i capacitats intel·lectuals que no depenen de l'herència mendeliana clàssica. La seqüenciació massiva permet diagnosticar casos de malalties rares o ultrarares en què no hi ha cap precedent familiar. Fins ara, l'assumpció genètica era que es tractava d'una malaltia recessiva en què els pares eren portadors de sengles mutacions que havien estat heretades pel fill afecte. Però ara que es poden fer les anàlisis de trios (dos parentals i fill/a), ens adonem que hi ha moltes malalties que són dominants

i que les mutacions s'han produït *de novo*, és a dir, cap dels pares presenta la mutació que presenta el fill o filla (Ku et al., 2013). Aquestes mutacions *de novo* es poden produir en la meiosi i formació dels gàmetes per part dels pares, sigui en l'espermatozou o l'òvul, amb la qual cosa totes les cèl·lules del pacient contenen la mutació; però també es poden produir en l'embrió, de forma somàtica, i llavors només unes quantes de les cèl·lules del pacient tenen la mutació, és a dir, el pacient és mosaic, amb cèl·lules mutades i cèl·lules que no. En malalties de l'espectre autista s'han trobat aquestes mutacions *de novo* somàtiques en mosaïcisme (Lim et al., 2018). La severitat de la mutació i del percentatge de cèl·lules afectades determinarà la gravetat de la malaltia i, per tant, es fa difícil definir *a priori* quin serà exactament el fenotip d'un individu mosaic.

### Seqüenciant el nostre genoma individual

La seqüenciació del nostre genoma (o del nostre exoma) ens dona una mesura de la nostra diversitat genètica, però a més d'identificar les variants del nostre genotip, el que és important és saber quin és el fenotip.



Què sabem del nostre genoma i què en podem inferir? Mitjançant les anàlisis de l'ADN mitocondrial i del cromosoma Y, podem conèixer l'origen etnogeogràfic de la persona. També podem predir trets quantitatius, com el color de la pell, dels cabells i ulls, o la forma general del rostre. Fins i tot podem descobrir que l'espècie humana no és monofilètica, sinó que, dins del gènere *Homo*, els humans moderns som producte d'encreuaments amb altres homínins, com ara neandertals i denisovans, i dins del nostre genoma podem trobar fragments cromosòmics que procedeixen directament d'aquests *Homo* ja extingits que perduren encara dins nostre (Vernot i Pääbo, 2018).

D'altra banda, el diagnòstic genètic amb seqüenciació massiva ens permet identificar moltes de les mutacions que causen malalties mendelianes, però, per a la gran majoria de malalties que ens afecten, només podem donar valors de predisposició genètica. Ens podem trobar amb llistes de característiques en forma de probabilitat: 30 % de probabilitat de patir càncer de pròstata, 50 % de probabilitat de patir càncer de còlon, 10 % de probabilitat de patir càncer de mama, 10 % de probabilitat de tenir problemes cardiovasculars, 60 % de risc a patir miopia... i no sabem massa bé què fer-ne, d'aquestes dades, si no les sabem utilitzar adientment. Tampoc sabem qui tindrà accés a les dades, i com les usarà. Potser ens hauríem de preparar per a aquesta allau d'informació genètica. És més, crec que és molt probable que el metge del futur (i nosaltres també) usarem aquesta informació per a prevenir o alentir certes malalties. Avui dia ja hi ha col·legis mèdics que, davant les dades generades pel diagnòstic de pacients afectats d'una malaltia genètica mitjançant tècniques de seqüenciació massiva, defensen que el metge ha de disposar de tots els resultats incidentals (aquells que no estan relacionats amb la malaltia a diagnosticar però que sí que ho estan amb altres patologies) i que els ha de comunicar al pacient, sobretot les mutacions associades amb probabilitat de patir càncer o que tenen una incidència directa en el benestar del pacient (Kalia et al., 2017).

### L'horòscop genètic

Inferir com som, com serem, quina vida hem de dur, quina parella hem d'escollir, com seran els nostres fills... Aquestes són només algunes de les promeses que ens ofereixen les empreses que ofereixen proves genètiques directes al consumidor (en anglès, *direct-to-consumer genetic testing*, o DTC), com si les inferències genètiques entre el genotip i el fenotip fossin conegudes, com si tot el que som estigués pre-



Una mateixa malaltia pot tenir un component fortament mendelià, que explica una petita part dels casos, i també estar associada a moltes variants que incrementen el risc juntament amb certs estímuls ambientals. Pensem en el càncer de pulmó i la seva relació amb el fum del tabac, el qual conté diversos components cancerígens.

determinat genèticament i només calgués conèixer el nostre genoma per inferir directament com serem (Roukos, 2014). Seria com dir que si tenim totes les peces d'un trencaclosques tridimensional gegant i un llibre immens d'instruccions, ja podem dir directament com serà el resultat final, quan encara no s'ha començat a llegir el llibre, i quan les instruccions poden anar canviant.

Ja hem dit que la genètica confereix potencialitat i ens dona el rang de resposta, però la relació entre les nostres variants genètiques amb els fenotips més subtils no és directa, perquè molts dels nostres trets són producte de nombroses instruccions genètiques que s'interrelacionen entre elles i amb l'ambient, i encara no sabem com extreure tota aquesta informació exclusivament a partir del nostre genoma. La sensació és que encara només veiem la punta de l'iceberg.

### MODIFICANT EL FUTUR

#### El mirall del nostre genoma

I de totes aquestes dades genètiques que tenim, què en podem fer? Què ens indica de la nostra evolució? Si tenim en compte que la selecció natural dels organis-



mes actua sobre el nombre de descendents per tal de transmetre les combinacions genètiques de major èxit, l'humà ha capgirat els termes en què la selecció natural actua sobre ell mateix. Les societats humanes poden tenir cura d'individus amb discapacitats i diversitats funcionals, que difícilment haurien sobreviscut sense la medicina o la tecnologia modernes, de forma que ara poden tenir descendents i, per contra, poden eliminar mitjançant guerres o selecció del sexe dels infants altres individus que podrien haver sobreviscut en èpoques pretèrites. Éssers humans d'altres capacitats poden decidir dedicar tota la seva vida a l'art, a la ciència o a la política, sense deixar cap fill i, per tant, eliminant la combinatòria dels seus gens del «patrimoni genètic» humà.

Les condicions de vida dels humans han canviat moltíssim i es fa difícil de predir quins gens es poden arribar a seleccionar i quins no. El conjunt de gens que tenim els humans avui dia són el resultat de la nostra història anterior: petites poblacions humanes amb poques combinatòries genètiques; expansió d'algunes combinatòries quan les condicions ambientals han permès ampliar la població, seguida de

**«LES TERÀPIES GÈNIQUES  
SÓN D'EXTREMA PRECISIÓ  
I NOMÉS SERVEIXEN PER  
ALS PACIENTS QUE TINGUIN  
UNA MALALTIA CAUSADA  
PER UN DEFECTE GENÈTIC  
CONCRET»**

colls d'ampolla causats per infeccions i desgràcies naturals, i migració quan les condicions ambientals han sigut molt dures. Encara tenim els romanents d'aquesta selecció, per exemple, en l'elevada freqüència de l'al·lel que causa anèmia falciforme en zones endèmiques de malària, que pot arribar a ser del 25 % o superior, tot i que la malaltia és letal en homozigosi, i els heterozigots<sup>2</sup> pateixen complicacions cardiovasculars. Altre exemple són mutacions causatives d'hemocromatosi,

que permeten reciclar més eficientment el ferro (però que en incrementar-ne la concentració en sang provoca la formació de dipòsits en els teixits perifèrics) i molt probablement han estat seleccionades a favor per l'avantatge que confereixen a les dones, les quals necessiten majors quantitats de ferro a causa de les pèrdues menstruals periòdiques i els embarassos, particularment a partir del neolític, quan l'alimentació es

va basar en dietes riques en cereals i pobres en ferro (McCullough, Heath i Smith, 2011).

També s'han seleccionat a favor les mutacions en el promotor de la lactasa.<sup>3</sup> Aquestes mutacions han succeït almenys en dues ocasions independents i permeten mantenir l'expressió del gen de la lactasa de forma continuada després de la infantesa. Així, els que són portadors de la mutació poden continuar prenent llet (d'altres mamífers) en l'edat de creixement quan la mare els deixa d'al·letar perquè té un nou nadó, fet que incrementa la seva supervivència. No tots els humans hem heretat la mutació, i per això n'hi ha que no poden beure llet quan són grans perquè són incapaços de digerir-ne el sucre. Això ja ens indica que no sempre les mutacions són indesitjables o perjudicials, sinó que depenen de les condicions externes i que, fins i tot, han pogut ser seleccionades a favor perquè han permès una major supervivència dels portadors heterozigots (Gerbault et al., 2011).

De vegades, les mutacions poden ser desitjables en joves però no en adults. Per

La nostra alçada o el nostre pes corporal tenen un component genètic, però també ambiental. Així, en funció de la nostra alimentació i la nostra activitat física, podem arribar a ser més o menys alts o tenir un major o menor pes.

<sup>2</sup> Un individu és homozigot quan tant de pare com de mare ha heretat la mateixa seqüència d'un gen; en aquest context, les dues còpies, materna i paterna, porten una mutació. En canvi, un individu és heterozigot quan les dues còpies d'un gen, heretades de pare i mare, són diferents; en aquest context, implica que una còpia del gen és correcta i l'altra, mutada

<sup>3</sup> El promotor d'un gen és la seqüència que en regula l'expressió.

exemple, és molt probable que s'hagin seleccionat a favor mutacions que facilitin nivells alts de colesterol en sang. El colesterol és l'agent principal de l'arterioesclerosi i problemes cardiovasculars greus en l'adult però, alhora, és necessari per a la labilitat de les membranes cel·lulars, és el component inicial de les hormones sexuals, i es requereix per a un correcte tancament del tub neural del fetus (Santander et al., 2013).

En conjunt, el nostre genoma actual és un mirall del nostre passat, però si ens hi fixem, moltes d'aquestes mutacions ja no són necessàries avui dia en la nostra societat industrialitzada: hem erradicat la malària d'Europa i els Estats Units, podem prendre suplementes de ferro si fa falta i l'alimentació dels nadons no depèn exclusivament de la llet. Per tant, aquests factors ja no són determinants per a la nostra supervivència, i tampoc per al conjunt de gens que passarem als humans del futur.

### Noves teràpies i implants

Els humans de la societat actual decidim quants fills volem tenir o si no en volem tenir cap, a voluntat. Intentem maximitzar la supervivència dels pocs fills que tenim aplicant tots els avenços tecnològics i mèdics al nostre abast, incloent-hi antibiòtics, intervencions quirúrgiques, pròtesis i trasplantaments d'òrgans o del moll de l'os, però, a més, els avenços actuals permeten albirar com curar o pal·liar malalties genètiques hereditàries que eren, fins ara, incurables.

Últimament, sentim parlar de teràpies biomèdiques de precisió, com són la teràpia gènica i la teràpia cel·lular. En la teràpia gènica s'intenta corregir l'efecte d'una mutació o d'una malaltia mitjançant la introducció d'informació genètica. Clàssicament, s'han desenvolupat virus terapèutics que contenen el gen correcte per tal d'introduir-lo a les cèl·lules d'un pacient que té una malaltia incurable. Comença a haver-hi les primeres teràpies comercials, per exemple, per a tractar ceguesa en infants (Apte, 2018), i ja hi ha diversos assajos clínics en marxa que auguren que ben aviat hi haurà més teràpies gèniques a l'abast, oferint esperança on no n'hi havia. Cal remarcar, però, que aquestes teràpies són d'extrema precisió i només serveixen per als pacients que tinguin una malaltia causada per un defecte genètic concret. Això les limita (d'aquí l'elevat preu) i pot fer que siguin només accessibles per a molt pocs, el que incrementaria l'evident desigualtat en el món respecte a l'accés a la sanitat.

En la teràpia cel·lular, s'introdueixen en el pacient cèl·lules sanes per corregir o curar una malaltia. El

trasplantament del moll de l'os és una teràpia cel·lular, però hi ha escassetat de donants compatibles, i si es pogués generar noves cèl·lules a partir del mateix pacient, però corregides i sanes, es podrien implantar sense rebuig dins l'òrgan adient. El desenvolupament de la tecnologia de cèl·lules pluripotents induïdes (*induced pluripotent stem cells* o iPSC) ha permès una explosió del camp i es preveu combinar ambdues tècniques, teràpia gènica i cel·lular. De moment, un dels casos més espectaculars d'aquesta combinació dual ha estat la curació d'un nen amb mutacions en el gen de la laminina 332, afectat de la malaltia de la pell de papallona. La «infecció» de cèl·lules mare de la pell del pacient amb virus terapèutics que contenen el gen correcte de la laminina 332 va permetre generar al laboratori «llençols» de pell amb les cèl·lules del pacient corregides, que es van fer servir per a trasplantament (Hirsch et al.,



Darry Leja, NHGRI

És molt probable que els metges del futur utilitzin la informació resultant del diagnòstic genètic mitjançant tècniques de seqüenciació massiva per a prevenir o alentir certes malalties. Ja hi ha col·legis mèdics que defensen que s'ha de posar en coneixement del pacient aquells resultats derivats d'un diagnòstic genètic que, encara que no estiguin relacionats amb la patologia inicialment estudiada, ofereixen resultats sobre mutacions associades amb la probabilitat de patir altres malalties.

**«AVUI DIA, LES TECNOLOGIES D'EDICIÓ GENÈTICA (BASEDES EN EL SISTEMA CRISPR/CAS9 I SIMILARS) SÓN RÀPIDES, EFICIENTS, SENZILLES, MODULABLES I, SOBRETOT, MOLT DIRIGIDES»**





J. Comp/FreePik

No sempre les mutacions són indesitjables o perjudicials. Les persones portadores de les mutacions en el promotor de la lactasa poden continuar prenent llet d'altres mamífers durant l'edat de creixement, quan la mare els deixa d'al·letar, la qual cosa va poder incrementar la seva supervivència en èpoques passades.

2017). El nen té ara la pell normal i es pot considerar curat, tot i que continua essent homozigot per la mutació i la transmetrà a la seva descendència.

Igualment, podem pensar en pròtesis i implants, alguns dels quals poden arribar a ser extremadament sofisticats i envair el territori dels cïborgs. Algunes persones s'han implantat sensors sota la pell que els permeten enviar comunicacions a aparells intel·ligents. De manera molt menys invasiva, els sensors poden ser externs i portar-se sobre la pell com tatuatges temporals, amb circuits integrats que ens permetran apujar o abaixar el volum de la música que escoltem, donar ordres de rec automàtic o d'engegar la calefacció, només amb un lleu contacte (Beans, 2018). Igualment existeixen sensors de salut, que mesuren la concentració de glucosa en sang a temps real i envien senyals per a fer autoinjeccions d'insulina homeostàticament, talment com ho fan les nostres cèl·lules beta pancreàtiques. Tot això és ja factible ara, i només demana millores tecnològiques i abaratiment de costos per a posar-ho a l'abast de tothom. Aquests implants i millores podrien suplir les nostres deficiències o, fins i tot, afegir capacitats al nostre cos, però no canviarien el genoma dels humans del futur.

**«HI HA UN ALT PERCENTATGE DE MALALTIES RELACIONADES AMB LES HABILITATS I CAPACITATS INTEL·LECTUALS QUE NO DEPENEN DE L'HERÈNCIA MENDELIANA CLÀSSICA»**

**■ EDITANT EL GENOMA: CORRECCIÓ O MILLORA?**

He deixat expressament per al final el que jo crec que canviarà totalment el futur del nostre genoma. La possibilitat de modificar la nostra informació genètica perquè codifiqui un objectiu concret, d'introduir nova informació. Aquesta possibilitat sempre ha existit amb les tècniques d'enginyeria genètica i, de fet, les hem emprat anteriorment per a modificar altres organismes, en alguns casos, amb considerables recursos de temps i diners (per exemple, per a generar ratolins *knockout* o *knockin*), però mai no han estat prou efectives i assequibles, ni les podríem controlar per a arriscar-nos a modificar el nostre genoma germinal. Però avui dia les tecnologies d'edició genètica (basades en el sistema CRISPR/Cas9 i similars) són ràpides, eficients, senzilles, modulables i, sobretot, molt dirigides.

El sistema CRISPR/Cas9, un sistema dels bacteris per a defensar-se dels seus virus, és una eina biotecnològica que permet unir l'especificitat de l'aparellament de seqüències característica dels àcids nucleics amb l'eficiència catalítica de les proteïnes (Mojica i Montoliu, 2016). En la seva aplicació més clàssica, aquest sistema d'edició permet trencar l'ADN cromosòmic en una posició molt concreta seleccionada *a priori*, de manera que, quan la cèl·lula intenta reparar aquesta lesió genera mutacions que permeten trencar fàcilment i de forma permanent la instrucció genètica codificada en un gen. Modificacions del sistema fan que la cèl·lula repari

l'ADN de manera conservativa i el recombinari, i així es pot corregir una mutació i restaurar la seqüència correcta d'un gen. També podem introduir variants genètiques en l'ADN que cap altre humà conté, o inserir nous gens que fins a aquell moment no hi eren presents al nostre genoma. Encara més, modificant la proteïna Cas9 i afegint-hi nous dominis o canviant els que té, podem fer que un gen concret s'expressi o que, a l'inrevés, sigui reprimat i silenciàt (Wang, La Russa i Li, 2016).

Tot el que estem esmentant són canvis en la seqüència d'ADN, en el genotip, però que impliquen a escala del fenotip de la persona? Vol dir que podem corregir una mutació genètica que causa una malaltia hereditària, i que ho podem fer directament en el cos del pacient, com ho fa la teràpia gènica més convencional, o bé ho

podem fer modificant els espermatozous i els òvuls, i així eliminar certes variants genètiques o mutacions que creiem que no són desitjables. Però en aquest últim cas, estaríem modificant tot l'ADN d'un nou individu i, per tant, es farien canvis permanents que podrien ser transmesos als seus descendents. I això ja ens cal pensar-ho més. Tenim aquesta tècnica tan controlada com pensem? Què passaria si el sistema d'edició no actua de manera perfecta i modifica altres llocs del genoma inesperadament, els anomenats *off-target*? Quan les modificacions es fan *in vitro* es poden controlar millor, però què passa amb les modificacions *in vivo*, directament sobre l'individu? Quan parlem de generar canvis permanents en el genoma dels individus del futur, ens hem d'assegurar que no causem cap terrabastall inadvertidament.

I encara voldria fer-vos reflexionar una mica més: què volem dir quan parlem d'una mutació greu i una malaltia severa? Tots sabem que hi ha malalties que són letals i no hi ha discussió que necessiten una teràpia però... considerem la miopia magna una malaltia severa? Què passa amb la susceptibilitat genètica al càncer de mama? O amb la predisposició a patir Alzheimer? També volem canviar aquestes variants? Ho volem fer en individus que han heretat els gens però encara no han desenvolupat la malaltia? Volem corregir definitivament el gen i modificar l'ADN que heretaran els futurs individus per erradicar aquestes malalties? O esperem que les persones manifestin les malalties i llavors actuem? I què fem amb les malalties autoimmunes? Si ens carreguem les variants genètiques que incrementen el risc de patir-les, potser també ens carreguem variants necessàries per a la resposta immunitària en determinades circumstàncies

o davant certs paràsits. Potser podríem eliminar les variants genètiques que predisposen a l'addicció a les drogues, però és que resulta que són també rellevants en la cerca de la novetat i de la creativitat... Què fem i què volem fer? Creiem que tenim la resposta, però ni tan sols sabem totes les interaccions genètiques. Potser arreglaríem una cosa per a espatllar-ne d'altres. No ho sabem encara, perquè, com he explicat abans, la relació entre el genotip i el fenotip no és sempre directa, i no la coneixem del tot.

Això si parlem de malalties, però també podríem aplicar aquesta tecnologia per a «millorar» genèticament (en anglès, *genetic enhancement*). Per què no tenir més massa muscular, ser més alts, tenir la pell

més clara o més fosca? I de nou, aquestes modificacions genètiques les podríem fer en els adults, però també en els gàmetes, i així podríem no només seleccionar genèticament els nostres fills, sinó modificar-los els gens perquè no siguin mai calbs, tinguin una vista perfecta, siguin atlètics, tinguin un elevat quocient intel·lectual o tinguin una oïda musical envejable... Volem fer nadons a la carta? Podrem fer-los? A quin cost? Si tothom hi té accés, potser al caríssim preu de disminuir perillosament la nostra diversitat genètica. Però si és tan car, potser només s'aplicarà a un petit nombre de persones. Cal pensar-hi bé, però la ciència-ficció prediu que deixar tecnologies de modificació genètica només a l'abast d'uns pocs porta a la generació d'élits socials privilegiades.

Evidentment aquesta tecnologia i les seves aplicacions han de ser discutides socialment en un ampli debat transversal que inclogui científics, metges, filòsofs, juristes, pacients, polítics... la societat informada està apoderada per prendre decisions, sobretot les que afecten tot el futur de la humanitat. I ja hi ha

accions en aquest sentit. Enquestes serioses sobre què en pensa la gent del carrer mostren que fins i tot a Europa hi ha diferències de percepció social (Gaskell et al., 2017). Tot i que la majoria estan d'acord en l'ús per a teràpia gènica, hi ha països que no accepten en absolut l'aplicació per a millora genètica. Espanya, sorprenentment, és un país molt més obert en aquest sentit que altres països europeus. Diverses institucions

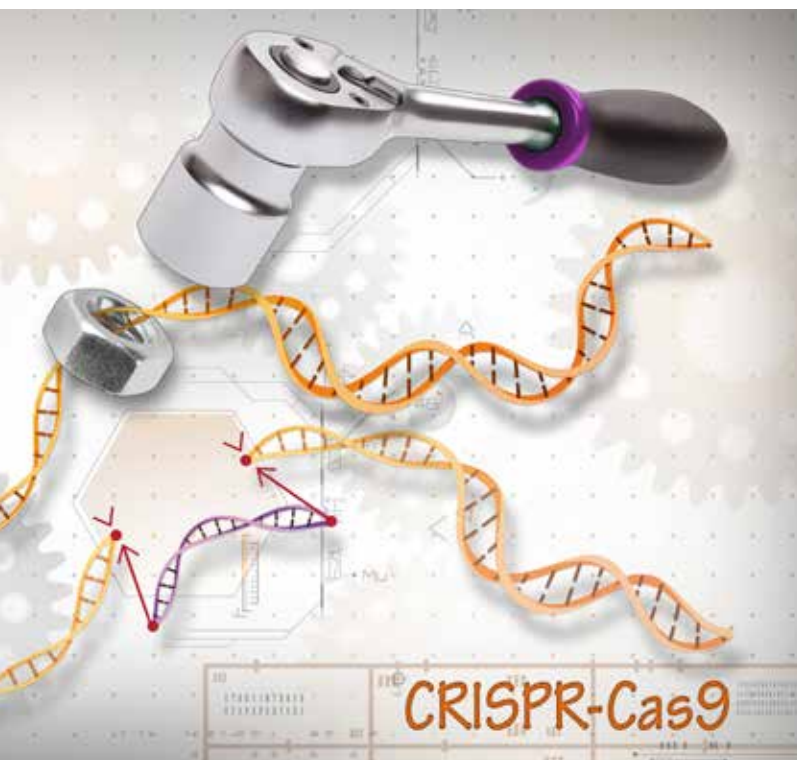
de bioètica han publicat documents de reflexió i recomanacions, com ara que no es prohibeixi l'experimentació en edició genètica en humans, sobretot la que té com a objectiu la teràpia somàtica, i rebutja d'entrada l'ús per a la millora genètica dels humans (De Lecuona, Casado, Marfany, López-Baroni i Escarrabill, 2017). Cal remarcar una acció transeuropea multidisciplinària per a la investigació responsable i la innovació en edició genètica en tots els organismes, inclòs l'ésser humà, anomenada ARRIGE (Associació per a la Recerca i la Innovació Responsables en Edició Gènica en les seves sigles en anglès) (Montoliu et al., 2018). El debat sobre les implicacions bioètiques de les tècniques basades en CRISPR acaba de començar.

**«FINS ARA HEM ESQUIVAT  
I MODULAT LA SELECCIÓ  
NATURAL, PERÒ L'EDICIÓ  
DEL GENOMA ES POT  
CONVERTIR EN UNA FORÇA  
EVOLUTIVA DIRIGIDA CAP A  
OBJECTIUS CONCRETS»**

Ernesto del Aguila III, NHGRI







L'aplicació del sistema CRISPR/Cas9 permet corregir una mutació genètica que causa una malaltia hereditària i fer-ho directament en el cos del pacient.

## ■ ELS HUMANS 2.0

Un famós llibre de Richard Dawkins es titula *The blind watchmaker* (“El rellotger cec”) –en referència al fet que l’evolució segueix els mandats de la selecció natural, i no els dissenys d’un creador intel·ligent–, però potser l’hauríem de reescriure i parlar dels humans com a «els enginyers cecs» –en referència al fet que substituïrem la selecció natural per a l’obtenció de noves variants genètiques no-atzaroses per a complir objectius concrets de curt termini–. Fins ara hem esquivat i modulat la selecció natural, però l’edició del genoma es pot convertir en una força evolutiva dirigida cap a objectius concrets. Quins objectius? És el que encara no sabem, i potser no ho sabrem mai del tot. Però el futur ja és aquí i el nostre genoma pot començar a canviar més ràpidament del que mai ho ha fet, amb eines biotecnològiques inventades per nosaltres mateixos. Ara som els humans 1.0. Potser estem en el punt d’inflexió dels humans 2.0.

## REFERÈNCIES

Apte, R. S. (2018). Gene therapy for retinal degeneration. *Cell*, 173(1), 5. doi: [10.1016/j.cell.2018.03.021](https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.021)

## «EL DEBAT SOBRE LES IMPLICACIONS BIOÈTIQUES DE LES TÈCNiques BASEDES EN CRISPR ACABA DE COMENÇAR»

- Beans, C. (2018). Science and culture: Wearable tech meets tattoo art in a bid to revolutionize both. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 115(14), 3504–3506. doi: [10.1073/pnas.1803214115](https://doi.org/10.1073/pnas.1803214115)
- De Lecuona, I., Casado, M., Marfany, G., López-Baroni, M., & Escarabill, M. (2017). Gene editing in humans: Towards a global and inclusive debate for responsible research. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 90(4), 673–681. PMID: [29259532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29259532/)
- Gaskell, G., Bard, I., Allansdottir, A., Vieira da Cunha, R., Eduard, P., Hampel, J., ... Zwart, H. (2017). Public views on gene editing and its uses. *Nature Biotechnology*, 35, 1021–1023. doi: [10.1038/nbt.3958](https://doi.org/10.1038/nbt.3958)
- Gerbault, P., Liebert, A., Itan, Y., Powell, P., Currat, M., Burger, J. ... Thomas, M. J. (2011). Evolution of lactase persistence: An example of human niche construction. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B Biological Sciences*, 366(1566), 863–877. doi: [10.1098/rstb.2010.0268](https://doi.org/10.1098/rstb.2010.0268)
- Hirsch, T., Rothoef, T., Teig, N., Bauer, J. W., Pellegrini, G., De Rosa, L. ... De Luca, M. (2017). Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature*, 551, 327–332. doi: [10.1038/nature24487](https://doi.org/10.1038/nature24487)
- Kalia, S. S., Adelman, K., Bale, S. J., Chung, W. K., Eng, C., Evans, J. P. ... Miller, D. T. (2017). Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genetics in Medicine*, 19(2), 249–255. doi: [10.1038/gim.2016.190](https://doi.org/10.1038/gim.2016.190)
- Ku, C. S., Polychronakos, C., Tan, E. K., Naidoo, N., Pawitan, Y., Roukos, D. H. ... Cooper, D. N. (2013). A new paradigm emerges from the study of de novo mutations in the context of neurodevelopmental disease. *Molecular Psychiatry*, 18(2), 141–153. doi: [10.1038/mp.2012.58](https://doi.org/10.1038/mp.2012.58)
- Lim, E. T., Uddin, M., De Rubeis, S., Chan, Y., Kamumbu, A. S., Xhang, X., ... Walsh, C. A. (2017). Rates, distribution and implications of postzygotic mosaic mutations in autism spectrum disorder. *Nature Neuroscience*, 20, 1217–1224. doi: [10.1038/nn.4598](https://doi.org/10.1038/nn.4598)
- McCullough, J. M., Heath, K. M., & Smith, A. M. (2015). Hemochromatosis: Niche construction and the genetic domino effect in the European Neolithic. *Human Biology*, 87(1), 39–58. PMID: [26416321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26416321/)
- Mojica, F. J. M., & Montoliu, L. (2016). On the origin of CRISPR-Cas technology: From prokaryotes to mammals. *Trends in Microbiology*, 24(10), 811–820. doi: [10.1016/j.tim.2016.06.005](https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.06.005)
- Montoliu, L., Merchant, J., Hirsch, F., Abecassis, M., Jouannet, P., Baertschi, B., ... & Chneiweiss, H. (2018). ARRIGE arrives: Toward the responsible use of genome editing. *The CRISPR Journal*, 1(2), 128–129. doi: [10.1089/crispr.2018.29013.mil](https://doi.org/10.1089/crispr.2018.29013.mil)
- Roukos, D. H. (2014). Innovation versus evidence: To trust direct-to-consumer personal genomic tests? *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 11, 1–4. doi: [10.1586/erm.10.99](https://doi.org/10.1586/erm.10.99)
- Santander, N. G., Contreras-Duarte, S., Awad, M. F., Lizama, C., Passalacqua, I., Rigotti, A., & Busso, D. (2013). Developmental abnormalities in mouse embryos lacking the HDL receptor SR-BI. *Human Molecular Genetics*, 22(6), 1086–1096. doi: [10.1093/hmg/ddt510](https://doi.org/10.1093/hmg/ddt510)
- The 1000 Genomes Project Consortium. (2015). A global reference for human genetic variation. *Nature*, 526, 68–74. doi: [10.1038/nature15393](https://doi.org/10.1038/nature15393)
- Vernot, B., & Pääbo, S. (2018). The predecessors within... *Cell*, 173(1), 6–7. doi: [10.1016/j.cell.2018.03.023](https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.023)
- Wang, H., La Russa, M., & Li, Q. S. (2016). CRISPR/Cas9 in genome editing and beyond. *Annual Reviews in Biochemistry*, 85, 227–264. doi: [10.1146/annurev-biochem-060815-014607](https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060815-014607)
- Gemma Marfany.** Professora titular de Genètica de la Universitat de Barcelona (Espanya), amb una àmplia trajectòria científica i acadèmica en genètica. Dirigeix un grup de recerca que investiga les bases genètiques de malalties hereditàries minoritàries, en particular, la ceguesa. És membre de l’Institut de Biomedicina (IBUB), adscrit al CIBERER, i de diverses comissions de bioètica. És cofundadora de l’empresa DBGen, dedicada al diagnòstic genètic. Ha escrit dos llibres divulgatius i té una columna setmanal de divulgació científica a [www.elnacional.cat](http://www.elnacional.cat). ✉ [gmarfany@ub.edu](mailto:gmarfany@ub.edu)